

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:

[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## **Kawasaki disease: one of the most common vasculitides of childhood**

**Dominyka Kaušaitė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Vilnius university*

### **Abstract**

Kawasaki disease (KD), also known as mucocutaneous lymph node syndrome and Kawasaki syndrome, is an inflammatory disease in children associated with vasculitis affecting predominantly the coronary arteries and is now the most common cause of acquired heart disease in children in developed countries. The etiology of KD is unknown but epidemiological studies implicate an infectious agent or toxin, which causes disease in genetically predisposed individuals. Clinical manifestation remains the most important tool for diagnosis. Clinical features include fever for more than 5 days, rash, conjunctivitis, oral mucositis, extremity changes, cervical lymphadenopathy, and, in a proportion of cases, dilation or aneurysms of the coronary and other arteries. However, none of these clinical findings is, in itself, pathognomonic of KD. Many of these clinical features can be seen in other common febrile illnesses of children. It is for this reason that the diagnosis of KD is often considered to be a clinical challenge. Intravenous immunoglobulin along with aspirin is the gold standard therapy of treatment for KD. However, there is no consensus on the treatment of resistant forms of KD. Patients with KD should be on long-term follow-up especially if they have developed coronary artery abnormalities during the acute stage. This article reviews etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, and treatment options of Kawasaki disease.

**Keywords:** Kawasaki disease, vasculitis, Kawasaki syndrome, Mucocutaneous lymph node syndrome, intravenous immunoglobulin.

# Kawasaki liga: vienas dažniausių vaskulitų vaikų amžiuje

Dominyka Kaušaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

## Santrumpa

Kawasaki liga (KL), kitaip žinoma kaip gleivinės ir limfmazgių sindromas ar Kawasaki sindromas, yra vaikų uždegiminė liga asocijuota su vaskulitu, kuris labiausiai pažeidžia vainikines arterijas. Šiuo metu Kawasaki liga yra labiausiai paplitusi vaikų įgytų širdies ydų priežastis išsivysčiusiose šalyse. Nors Kawasaki ligos etiologija išlieka neaiški, tačiau epidemiologinės studijos nurodo, jog infekcinis agentas ar toksinas gali indukuoti ligą genetiškai predisponuotiems individams. Ligos klinikinis pasireiškimas išlieka svarbiausiu diagnostikos įrankiu. Pagrindiniai simptomai yra daugiau nei 5 dienas užsitęsęs karščiavimas, bėrimas, konjunktyvitas, burnos ir gleivinių mukozitas, kaklo limfadenopatija, o kai kuriais atvejais vainikinių ar kitų arterijų išsiplėtimas ar aneurizmos. Tačiau nei vienas iš šių požymių nėra patognomoninis Kawasaki ligai. Dauguma šių požymių gali būti siejami ir su kitomis vaikų uždegiminėmis ligomis. Dėl to Kawasaki ligos diagnozė neretai tampa klinikiniu iššūkiu. Intraveninis imunoglobulinas bei aspirinas yra auksinis Kawasaki ligos gydymo standartas. Tačiau intraveninis imunoglobulinas ne visada yra veiksmingas atspariai Kawasaki ligos formai gydyti. Net ir sėkmingai išgydžius pacientą reikalingas ilgalaikis jo stebėjimas, ypač tuo atveju, jei pacientui ūmios stadijos metu pasireiškė vainikinių arterijų anomalijos.

**Raktažodžiai:** Kawasaki liga, vaskulitas, Kawasaki sindromas, gleivinės ir limfmazgių sindromas, intraveninis imunoglobulinas.

## Įvadas

Gleivinės ir limfmazgių sindromą 1967 m. pirmą kartą aprašė japonų pediatras Tomisako Kawasakis (angl. *Tomisaku Kawasaki*). Dabar šis vienas iš dažniausių vaikų vaskulitų paprastai ir vadinamas Kawasaki liga, ją aprašiusio gydytojo garbei. (1) Dažniausiai liga pasireiškia 6–5 mėnesių vaikams. (2) Ligos pagrindiniai simptomai yra karščiavimas, kaklo limfadenopatija, polimorfinis bėrimas, bilateralinis konjunktyvitas, burnos ir ryklės gleivinės uždegimas, avietinis liežuvis, delnų ir padų eritema. (3) Negydant simptomai paprastai pračina savaime per 7–14 dienas, tačiau karščiavimas gali užsitęsti ir

ilgiau. (4) Nepaisant to, kad liga gali praeiti savaime, apie 25 % atvejų ūmus vaskulitas gali komplikuotis vainikinių arterijų aneurizmomis. (5) Gydymas intraveniniu imunoglobulinu (IVIG) sumažina vainikinių arterijų aneurizmų susidarymo riziką. Taip pat po IVIG infuzijos stebimas greitas karščiavimo ir kitų simptomų išnykimas. Tačiau ne visiems pacientams šis gydymas veiksmingas, todėl yra ieškoma vis naujų gydymo būdų atspariai Kawasaki ligai gydyti. Šiuo metu atsiranda vis daugiau duomenų, kad biologinė terapija gali būti naudinga mažinant vainikinių arterijų pažeidimus ir kontroliuojant ligos uždegiminį procesą. (6)

## Epidemiologija

Kavasaki liga pasireiškia jaunesniems nei 5 m. vaikams, o berniukams 1,5 karto dažniau nei mergaitėms. (7) Nors šiuo metu liga paplitusi visame pasaulyje, tačiau daugiausia jos atvejų fiksuojama Japonijoje (239 atvejai /100 tūkst. vaikų jaunesnių nei 5 m.). Antra pagal dažnį šalis yra Korėja (113,1 atvejai/100 tūkst. vaikų jaunesnių nei 5 m.). Trečia – Taivanas (69 atvejai /100 tūkst. vaikų jaunesnių nei 5 m.). (8) Kavasaki ligai yra būdingas sezoniškumas. Pastebėta, jog Japonijoje vaikai dažniausiai serga žiemą (sausio mėn.) bei vasarą (liepos mėn.). Tuo tarpu JAV daugiausia atvejų fiksuojama žiemą ir pavasarį, o Europoje – tik žiemą. Viena iš tokio sezoniškumo hipotezių – Kavasaki liga priklauso nuo tam tikrų oro dalelių, esančių Vidurinėje Azijoje, kurias, atitinkamais sezonais, vėjas nupučia į įvairias geografines vietas. Dalelės patenka pro kvėpavimo takus ir sukelia Kavasaki ligą. (7) Tačiau šią asociaciją tarp oro ir ligos reiktų patvirtinti atliekant daugiau epidemiologinių tyrimų visame pasaulyje. (9)

## Etiologija ir patogenezė

Epidemiologinis ir klinikinis Kavasaki ligos pasireiškimas byloja apie infekcinę šios ligos kilmę. Jeigu infekcinis agentas iš tikrųjų sukelia šią ligą, tariamas organizmas gali būti labai silpnas ar daugiausiai atsakingas už subklinikines infekcijas. Dauguma pakartotinių bandymų nustatyti infekcinį veiksnį iki šiol buvo nesėkmingi, todėl Kavasaki ligos etiologija išlieka neaiški. (3) Nesant nuoseklių tyrimų, kuriuose būtų nustatytas konkretus etiologinis agentas, galima teigti, kad šią ligą sukelia ne vienas, o keli infekciniai agentai. (10)

Remiantis pacientų, sirgusių Kavasaki liga, pomirtiniais audinių tyrimais, vaskulito patologija

buvo suskirstyta į tris nuoseklius patologinius procesus. (11) Per pirmąsias 2 ligos savaites neutrofilai infiltruoja vainikinių arterijų intimą, mediją ir kai kurią dalį adventicijos. Dėl to vystosi nekrotizuojantis arteritas. Alarminai S100A8/A9 iš S100 baltymo šeimos, kurie yra neutrofilų, monocitų ir makrofagų citoplazmoje, taip pat dalyvauja uždegiminiame procese. Jų koncentracija Kavasaki liga sergančiųjų organizme yra žymiai didesnė nei pacientų, sergančių kitomis uždegiminėmis ligomis. Taip pat jų koncentracija sumažėja po gydymo IVIG. (12) Po ūmios fazės, S100A8/A9 koncentracija išlieka didelė tuo atveju, jei pacientui išsivysto didelė vainikinių arterijų aneurizma. (13) Taigi, S100A8/A9 koncentracija gali būti potencialus biomarkeris, rodantis persistuojantį ilgalaikį uždegimą. Kitas alarminas S100A12 taip pat dalyvauja uždegiminiame procese tiesiogiai stimuliuodamas monocitus, kurie gamina IL-1β, o šis savo ruožtu aktyvuoja vainikinių arterijų endotelio ląsteles. (12) Nekrotizuojantis arteritas, kuris gali lemti aneurizmos susiformavimą yra lydimas dar dviejų patologinių procesų – tai poūmio ar lėtinio vaskulito bei miofibroblastų proliferacijos, kuri gali sukelti progresuojančią vainikinių arterijų stenozę. (11)

Kavasaki ligos uždegimo patogenezėje veikia ir inozitolio 1,4,5 - trifosfato 3 - kinazė C (angl. *Inositol 1,4,5 - trisphosphate 3 - kinase C* (ITPKC)). Tai kinazė, kuri fosforilina inozitolio 1,4,5 – trifosfatą (IP<sub>3</sub>), kuris dalyvauja daugumos organizmo ląstelių signalizacijos procesuose. T ląstelėse inozitolio 1,4,5 – trifosfatas padidina intraceliulinio kalcio (Ca) kiekį, o šis didina IL – 2 produkciją ir T ląstelių aktyvaciją. Blokuodama IP<sub>3</sub> reakciją su receptoriais inozitolio 1,4,5 - trifosfato 3 - kinazė C neigiamai reguliuoja T ląstelių aktyvaciją. O žmonėms, turintiems vieno nukleotido polimorfizmą neigiama T ląstelių aktyvacija

padidina vainikinių arterijų pažeidimų riziką. (14) Taip pat inozitolio 1,4,5 - trifosfato 3 - kinazės C polimorfizmas gali paskatinti inflammosomos NLRP3 aktyvaciją ir padidinti IL-1 $\beta$  ir IL-18 produkciją. (14)

Pacientai, sergantys Kawasaki liga turi padidėjusią CD40 ligando (CD40L) ekspresiją CD4<sup>+</sup> T ląstelėse ir trombocituose, dėl to padidėja trombozių ir vainikinių arterijų pažeidimo rizika. (15)

Matrikso metaloproteinazės (angl. *Matrix metalloproteinases* (MMPs)) yra žinomos dėl svarbaus vaidmens tiek uždegimo, tiek audinių remodeliacijos procesuose. Padidėjęs jų aktyvumas būdingas ūmiai Kawasaki ligos fazei. (16) Matrikso metaloproteinazė MMP3 asocijuota su vainikinių arterijų aneurizmos išsivystimu. MMP3 taip pat skatina IL-1 aktyvaciją, kuris skatina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių migraciją ir jų vartimą proliferuojančiais miofibroblastais. (17)

Yra nuomonių, jog Kawasaki liga savo patogenezėje yra panaši į autoimunines ligas, nes aktyvioje ligos stadijoje vyrauja uždegiminiai citokinai IL-6, IL-10, IL-23. (9) Ypač svarbus yra IL-1, nes jo aktyvacijos kelias yra vienas pagrindinių šios ligos patogenezėje ir dėl šios priežasties šiuo metu atsiranda gydymas IL-1 receptorių antagonistais. (18)

Aktyvuoti T limfocitai gamina tumoro nekrozės faktorių (TNF- $\alpha$ ), kuris žaloja endotelio ląsteles ir stimuliuoja matrikso metaloproteinazės MMP9 aktyvumą, o MMP9 skatina elastino irimą ir aneurizmos formavimąsi kraujagyslės sienelėje. (19) Dėl to TNF- $\alpha$  blokatorių panaudojimas ligos gydyme šiuo metu yra klinikinių bandymų stadijoje. (20) Taigi, visi šie procesai turi įtakos Kawasaki ligos patogenezėi ir jos sunkumui.

### Genetika

Nors konkretūs genetiniai faktoriai, kurie gali turėti įtakos Kawasaki ligai yra nežinomi, tačiau šiuo metu

genetinis ligos aspektas yra vis plačiau nagrinėjamas. (3) Pastebėti tam tikri skirtumai tarp etninių grupių ir rasių. (9) Epidemiologinės studijos parodė, kad didžiausias sergamumas yra Japonijoje, Korėjoje ir Taivane, o JAV daugiausiai susirgimų fiksuota tarp azijiečių rasės žmonių. (21, 22) Japonijoje atlikti tyrimai parodė, kad sergančiojo giminaičiui rizika susirgti yra dešimt kartų didesnė nei bendrojoje populiacijoje. (19)

Pradiniai genetiniai Kawasaki ligos tyrimai buvo nukreipti į žmogaus leukocitų antigeną (ŽLA) (angl. *Human Leukocyte Antigen* (HLA)). Rasta, jog HLA-DRB1, HLA B5, Bw51 ir Bw44 genai yra asocijuoti su didesniu polinkiu susirgti Kawasaki liga. HLA - B5, B44, Bw51, DR3 ir DRB3\*0301 asocijuota su Kawasaki liga kaukaziečių rasėje; Bw54, Bw15 ir Bw35 Japonams, o Bw51 Izraeliečiams. (23) (2) Kiti plačiai žinomi genai sietini su šia liga yra inozitolio 1,4,5 - trifosfato 3 – kinazė, kaspazė – 3, B limfocitų kinazė ir CD40. (9) Be to, Inozitolio 1,4,5 - trifosfato 3 – kinazės genas asocijuotas su vainikinių arterijų liga. (24) TNF- $\alpha$ , IL-18 ir HLA E genų polimorfizmas taip pat yra asocijuotas su Kawasaki liga, tačiau jų reikšmingumas patogenezėje yra ginčytinas. (25)

### Klinika

Negydoma Kawasaki liga gali būti suskirstyta į tris fazes: ūmi, poūmė ir sveikimo. (3)

- 1) Ūmi fazė – prasideda staiga atsiradusiu karščiavimu ir trunka 7–14 d. Karščiavimas yra febrilus, temperatūra gali pakilti iki 39–40 °C ar net aukščiau. (26) Gydymas antipiretikais ar antibiotikais dažnai yra neveiksmingas, nes temperatūra nepaisant gydymo išlieka didesnė nei 38,5 °C. (3, 26) Gydant intraveniniu imunoglobulinu temperatūra paprastai nukrenta per 36 val. (20) Kiti ūmios fazės metu pasireiškiantys simptomai yra vėmimas, diarėja, pilvo

skausmas, apetito nebuvimas.(27) Retesni – kosulys, rinorėja, bendras silpnumas, artralgijos ar artritai. (28) Vienas iš dažniausių patognomoninių šios ligos požymių yra abipusis konjuktyvitas, kuris pasireiškia maždaug 85 % vaikų.(29) Be to, tipiniai ligos pasireiškimo požymiai yra burnos ir gleivinių eritema, avietinis liežuvis, priekinių kaklo limfmazgių limfadenopatija. (3,28) Kawasaki ligos ūmiai stadijai būdingi bėrimai, kurie gali būti makulopapuliniai, polimorfiniai ar nespecifiniai, dažniausiai atsiranda liemens srityje ir galūnėse. (27) Delnų ir padų

eritema pasireiškia anksti, tačiau po 10 dienų nuo karščiavimo pradžios prasideda odos deskvamacija eritemos vietoje – pradžioje pradeda luptis pirštų, pėdų galiukų oda, vėliau gali nusilupti ir visa delnų ar padų oda.(30) Jeigu išsivysto miokarditas, jis atsiranda anksti ir pasireiškia tachikardija, širdies nepakankamumo požymiais.(31) Be minėtų simptomų ūminės fazės metu taip pat gali pasireikšti perikarditas, priekinis uveitas, aseptinis meningitas, otitas, orchitas, kepenų ar inkstų pažeidimo požymiai. (2, 3, 8, 28)



Paveikslas Nr. 1. Kawasaki liga sergančio vaiko bėrimas. (32)



Paveikslas nr 2. Avietinis liežuvis, lūpų eritema, sausumas, trūkinėjimas ir kraujavimas. (33)



Paveikslas nr. 3. Delnų eritema, odos deskvamacija.

- 2) Poūmė fazė – jeigu vaikas buvo gydytas IVIG tuomet ši fazė gali būti visiškai asimptomė. (3) Šios fazės metu vienintelis pastebimas požymis gali būti pirštų galiukų deskvamacija. (30) 1 iš 13 sergančių vaikų gali pasireikšti artritas. (34) Negydomam vaikui šios fazės metu taip pat gali atsirasti vainikinių arterijų aneurizmos. Dirglumas, kuris gali būti gana ryškus ūminėje fazėje, poūmės fazės metu sumažėja ar visai išnyksta. (3)

Labai svarbus ir pavojingas Kawasaki ligos požymis – kardiovaskulinės sistemos pažeidimas. Anksčiau minėtas miokarditas ūminėje fazėje gali pasireikšti tachikardija, kuri koreliuoja su karščiavimo laipsniu. Tokiems vaikams neretai gali būti klaidingai diagnozuojamas virusinis endokarditas. Ankstyvas miokarditas pasireiškia nuo trečdaliu iki pusės vaikų, kurie serga Kawasaki liga. (35, 36) Tačiau beveik visiems gydymas IVIG yra veiksmingas. (37) Neseniai buvo pastebėta, kad Kawasaki liga sergantiems vaikams gali išsivystyti šoko sindromas (angl. *Shock syndrome*). JAV (San Diege) atliktame prospektyviniame tyrime, trukusiame 4 metus iš 147 vaikų, sergančių Kawasaki liga, trylikai pasireiškė sistolinė hipotenzija, trečdaliui su šoko sindromu išsivystė kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija, o beveik du trečdaliai turėjo vainikinių arterijų anomalijas. Rezistentiškumas intraveniniam imunoglobulinui taip pat buvo dažnesnis tarp vaikų su šoko sindromu. (38)

Reikšmingiausia ir būdingiausia Kawasaki ligos kardiovaskulinė komplikacija – vainikinių arterijų aneurizmų išsivystymas, kuris pasireiškia iki 25 % negydytų pacientų. Todėl šiuo metu Kawasaki liga yra pagrindinė įgytų širdies ydų priežastis išsivysčiusiame pasaulyje. Vainikinių arterijų aneurizmos plyšimas ar trombozė gali sukelti miokardo infarktą ar staigią mirtį. (39) Nors

vainikinių arterijų aneurizmos yra būdingiausias vaskulito pasireiškimas, tačiau kitos vidutinio dydžio arterijos taip pat gali būti įtrauktos. (3) Vienos iš tokių tai žasto ir šlaunies arterijų aneurizmos, kurios gali būti pastebėtos palpuojant ar angiografijos būdu. (35) Sunkiais atvejais periferinių arterijų obstrukcija gali sukelti išemiją ir gangreną. Visceralinės arterijos paprastai neįtraukiamos, tačiau gali išsivystyti vaikams, kuriems pasireiškia sunkus vaskulitas, įtraukiantis ir periferines arterijas. (40)

- 3) Sveikimo fazė – daugumai vaikų simptomai nepasireiškia. Ūmios fazės požymių nebėra, nebent yra likusios komplikacijos. Šios fazės metu gali atsirasti horizontalios nagų briaunos (*Beau* linijos), kurios būdingos daugumai ūmių uždegiminių būklių.

Nepilna Kawasaki liga – tai visiškai neatitinkanti Kawasaki ligos kriterijų, tačiau šia ligos forma sergančių vaikų požymiai ir simptomai sutampa su vaikų, kurie visiškai atitinka diagnostinius kriterijus. (41) Nevisiška Kawasaki liga dažniau pasireiškia kūdikiams ir vyresniems vaikams. Jiems taip pat dažniau pasireiškia vainikinių arterijų pažeidimai. (42)

### Diagnostiniai kriterijai

Karščiavimas, trunkantis ilgiau nei 5 dienas (4 dienas jei gydymas intraveniniu imunoglobulinu (IVIG) nuslopina karščiavimą) ir mažiausiai 4 kiti klinikiniai požymiai:

1. Abipusis konjunktyvitas (80 % iki 90 %);
2. Burnos ir ryklės gleivinės pakitimai, įskaitant vieną ar kelis požymius: lūpų pažeidimas (sausumas, raudonumas, įtrūkimas), avietinis liežuvis, ryklės



- pažeidimas (eritema, sausumas, raudonumas) (80 % iki 90 %);
3. Delnų ir padų eritema ar deskvamacija (80 %);
  4. Polimorfinis nepūslinis bėrimas, pirmiausiai liemens srityje (>90 %);
  5. Kaklinė limfadenopatija su mažiausiai vienu limfmazgiu >1.5 cm (50 %).

### Diagnostika

Nors Kawasaki ligos diagnostika yra pagrįsta diagnostiniais kriterijais, tačiau ligos pradžioje laboratoriniuose tyrimuose stebima leukocitozė, padidėjęs C reaktyvusis baltymas (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG). (43) Kartais ūmioje fazėje gali išsivystyti neutropenija, kuri indikuoja sunkią ligos formą. (44) Ligos pradžioje trombocitų skaičius dažniausiai būna normalus, tačiau prabėgus kelioms savaitėms gali pasireikšti reaktyvinė trombocitozė. Nemažai daliai vaikų stebima normocitinė normochrominė anemija. (45) Taip pat šios ligos metu gali būti padidėję kepenų fermentai – transaminazės. (3) Jeigu vaikui išsivystė artritas, artrocentzės metu sinovijiniame skystyje gali būti stebima neutrofilinė leukocitozė. (34) Be to, vaikams sergantiems Kawasaki liga poūmėje fazėje gali pasireikšti serumo lipidų sutrikimai – padidėja

trigliceridų (TAG) bei mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir sumažėja didelio tankio lipoproteinų (DTL) koncentracija kraujo serume. (46) Tokiems vaikams paprastai stebimos vainikinių arterijų anomalijos. Pradėjus gydyti IVIG lipidų kiekis kraujyje susinormalizuoja per kelias savaites ar mėnesius. (3, 46) Antinukleariniai antikūnai (ANCA) gali atsirasti vėlyvoje ligos stadijoje. (47) Tačiau jų dalyvavimas ligos patogenezės mechanizme nėra iki galo aiškus ir jie neturi didelės diagnostinės reikšmės. (3, 47) Padidėjęs von Vilebrando faktorius indikuoja endotelio pažeidimą. (48)

### Diferencinė diagnostika

Kawasaki ligą gali imituoti tymai, nes pasireiškia panašia klinikine išraiška, tačiau tymams būdingas viruso prodromo periodas, eksudacinis konjunktivitas ir Kopliko dėmelės, kurių nebus matyti Kawasaki ligos metu. (49) Be to, tymų atveju vyrauja limfocitinė leukocitozė, o Kawasaki ligos – polimorfonuklearinė leukocitozė. Procalcitonino kiekis kraujyje sergant tymais yra normalus, o sergant Kawasaki liga gali būti padidėjęs. Kitos ligos, kurias reiktų diferencijuoti nuo Kawasaki ligos yra pateiktos lentelėje. (5, 49)



Infekcinės ligos	Imuninės sistemos reakcijos	Reumatinės ligos
Adenovirusinė infekcija	Steveno-Džonsono sindromas (angl. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> )	Sisteminis autoimuninis juvenilinis idiopatinis artritas
Tymai	Toksinio šoko sindromas	Mazginis poliarteritas
Parvovirusinė infekcija	Serumo liga	
Herpes simplex		
Citomegalo virusas		
Leptospirozė		
Streptokokinė infekcija		
Stafilokokinė infekcija		

Lentelė nr. 1. Kawasaki ligos diferencinė diagnostika (49)

## Gydymas

Vaikas, kuriam yra įtariama Kawasaki liga, turėtų būti nuvežtas į ligoninę detalesniam ištyrimui, monitoravimui bei gydymui. Elektrokardiogramą (EKG) aritmijas, išemiją ar miokarditą svarbu atlikti tam, kad įsitikinti, jog nėra širdies pažeidimo. Taip pat reiktų atlikti echokardiogramą, o prireikus ir angiogramą dėl vainikinių arterijų vaskulito, aneurizmų. Jeigu patvirtiname diagnozę, reiktų nedelsiant pradėti gydymą aspirinu bei intraveniniu imunoglobulinu (IVIG). Aspirinas veikia priešuždegimiškai taip pat kaip antiagregantas – apsaugo nuo trombozinių komplikacijų. Tačiau, jeigu vaikas gydomas aspirinu ilgesnį laiką ir be Kawasaki ligos serga gripu ar vėjaraupiais, gali išsivystyti Reye sindromas. (50) Tokiu atveju vietoj aspirino rekomenduojama

vartoti kitą antiagregantą – klopidoarelį. (9, 50) IVIG sumažina vainikinių arterijų aneurizmų riziką, nes stimuliuoja antikūnus prieš infekcinį agentą bei cirkuliuojančius toksinus. (9, 51)

Gydymui atspari Kawasaki liga – tai tokia ligos forma, kai gydant intraveniniu imunoglobulinu karščiavimas išlieka ilgiau nei 36 val. Tokiu atveju pacientai gali būti gydomi antra IVIG doze ar gliukokortikoidais. (9, 52) Jeigu tai nepadeda, tuomet galimas gydymas TNF- $\alpha$  inhibitoriumi infliksimabu. (52) Be to, yra atlikta tyrimų, kad vainikinių arterijų aneurizmų išsivystimą gali sumažinti gydymas plazmaferezėmis, ypač esant atspariai Kawasaki ligos formai, tačiau šiam gydymo būdai reikalingos išsamesnės daugiacentrinės perspektyvinės studijos. (53) Taip pat yra duomenų ir už ciklosporino, ciklofosfamido bei metotreksato efektyvumą. (9)

## Gydymo strategija

<b>Aspirinas</b>	Jeigu vaikas karščiuoja – 80-100 mg/kg/d paskirstyti per 4 dozes. Jeigu nekarščiuoja – vienkartinai 3–5 mg/kg/d.
<b>IVIG</b>	2h/kg per 8–12 val. nuo atvykimo vienkartinai.
Vaiką hospitalizuoti iki kol praeina karščiavimas ir normali kūno temperatūra laikosi 24 val. arba jeigu yra komplikacijų.	
Jeigu karščiavimas tęsiasi kartoti IVIG injekciją	

Lentelė nr. 2. Kawasaki ligos gydymo strategija (3)

Jeigu simptomatika išlieka arba yra atipinė ligos eiga, galima svarstyti kortikosteroidų skyrimą – 2 mg/kg/d arba 30mg/kg vienkartinai. Taip pat galima apsvarstyti infliksimabo skyrimą, tačiau gydymas gliukokortikoidais ir TNF- $\alpha$  inhibitoriumi infliksimabu išlieka diskutuotinas.(3)

### Tolimesnis stebėjimas ir prognozė

Tolimesnė trombozių profilaktika reikalinga visiems vaikams tol, kol ENG ir trombocitų skaičius susinormalizuoja. Vaikai, kuriems išsivysto vainikinių arterijų anomalijos yra gydomi mažų dozių aspirinu (nuo 3 iki 5 mg/kg/d.) ar kitais antitromboziniais vaistais tol, kol anomalijos persituoja. (3, 5)

Rekomenduojama vaikams 2-ą ir 6-ą sav. po pasveikimo atlikti EKG. Tolimesnis stebėjimas

individualus ir priklauso nuo pacientui išsivysčiusių komplikacijų. (54)

Nors standartinė terapija IVIG ir aspirinu per pirmas 10 dienų nuo ligos pradžios duoda gerus gydymo ir išiečių rezultatus, tačiau 5 % vaikų vis tiek išsivysto vainikinių arterijų aneurizmos. (54) Todėl svarbu stebėti visus Kawasaki liga prasirgusius vaikus 2 mėn. nuo pasveikimo, o tuos, kuriems išsivystė komplikacijos – visą gyvenimą. (3)

### Išvados

Kawasaki liga gali atrodyti neklastinga ar savaime praeinanti, tačiau dėl vaskulitinio komponento, kuris pažeidžia vainikines kraujagysles, ši liga gali tapti mirtina. Todėl labai svarbu šią ligą atpažinti bei nedelsiant pradėti gydymą. Ilgalaikis ligonio sekimas ne tik vaikystėje, bet ir suaugus yra svarbus siekiant išvengti vainikinių arterijų aneurizmų, miokardito ar širdies nepakankamumo išsivystymo.

## Literatūra

1. Harada K, Uesato T, Toyoda H, Usami H, Okada T. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with multiple aneurysms: Report of a case. *Pediatr Cardiol.* 1983 Jul 1;4(3):215–8.
2. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2016 Jan 1;57(1):15–21.
3. Son MB, Sundel RP. Kawasaki Disease. *Textb Pediatr Rheumatol.* 2016;467-483.e6.
4. Menikou S, Langford PR, Levin M. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Jun 12 [cited 2021 Mar 1];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584825/>
5. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000484>
6. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect.* 2016 Jul 5;72 Suppl:S1-5.
7. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015 Nov;100(11):1084–8.
8. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev.* 2015 Aug;14(8):703–9.
9. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Mar;13(3):247–58.
10. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 May 26;1–15.
11. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three Linked Vasculopathic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light and Transmission Electron Microscopic Study. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Jun 18 [cited 2021 Mar 1];7(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377625/>
12. Armaroli G, Verweyen E, Pretzer C, Kessel K, Hirono K, Ichida F, et al. Monocyte-Derived Interleukin-1 $\beta$  As the Driver of S100A12-Induced Sterile Inflammatory Activation of Human Coronary Artery Endothelial Cells: Implications for the Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019 May;71(5):792–804.
13. Lech M, Guess J, Duffner J, Oyamada J, Shimizu C, Hoshino S, et al. Circulating Markers of Inflammation Persist in Children and Adults With Giant Aneurysms After Kawasaki Disease. *Circ Genomic Precis Med.* 2019 Apr;12(4):e002433.
14. Jayaraman T, Ondriasová E, Ondrias K, Harnick DJ, Marks AR. The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is essential for T-cell receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jun 20;92(13):6007–11.
15. Wang C-L, Wu Y-T, Liu C-A, Lin M-W, Lee C-J, Huang L-T, et al. Expression of CD40 ligand on

- CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):E140-147.
16. Siefert SA, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease. *Vascular*. 2012 Aug;20(4):210–6.
  17. Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, Jain S, Sun S, Nievergelt CM, et al. Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *J Hum Genet*. 2010 Dec;55(12):779–84.
  18. Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Huang G, et al. IL-1 signaling is critically required in stromal cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model. Role of both IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Dec;35(12):2605–16.
  19. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan;26(1):31–6.
  20. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jun;16(6):423.
  21. Luca NJC, Yeung RSM. Epidemiology and management of Kawasaki disease. *Drugs*. 2012 May 28;72(8):1029–38.
  22. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012 Mar 5;22(2):79–85.
  23. Huang Y, Lee YJ, Chen MR, Hsu CH, Lin SP, Sung TC, et al. Polymorphism of transmembrane region of MICA gene and Kawasaki disease. *Exp Clin Immunogenet*. 2000;17(3):130–7.
  24. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):35–42.
  25. Biezeveld MH, Geissler J, Weverling GJ, Kuipers IM, Lam J, Ottenkamp J, et al. Polymorphisms in the mannose-binding lectin gene as determinants of age-defined risk of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):369–76.
  26. Barron KS. Kawasaki disease: etiology, pathogenesis, and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:SII69-78.
  27. Chao SM, Phua KB. Perineal eruption as an early sign of Kawasaki disease. *Ann Acad Med Singapore*. 1991 Mar;20(2):244–7.
  28. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated Symptoms in the Ten Days Prior to Diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009 Apr;154(4):592-595.e2.
  29. Ammerman SD, Rao MS, Shope TC, Ragsdale CG. Diagnostic uncertainty in atypical Kawasaki disease, and a new finding: exudative conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis*. 1985 Apr;4(2):210–1.
  30. Wang S, Best BM, Burns JC. Periungual Desquamation in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jun;28(6):538–9.
  31. Yoshikawa H, Nomura Y, Masuda K, Hazeki D, Yotsumoto K, Arata M, et al. Four cases of Kawasaki syndrome complicated with

- myocarditis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2006 Feb;70(2):202–5.
32. KD Symptoms [Internet]. Kawasaki Disease Foundation. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://kdfoundation.org/kd-symptoms/>
33. Kawasaki Disease Canada [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://kdcanada.org/>
34. Gong GWK, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RSM. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):800–5.
35. Dy L. Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 1993 Jan 1;5(1):41–50.
36. Matsuura H, Ishikita T, Yamamoto S, Umezawa T, Ito R, Hashiguchi R, et al. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome): the usefulness of single photon emission computed tomography. *Br Heart J.* 1987 Oct;58(4):385–92.
37. Moran AM, Newburger JW, Sanders SP, Parness IA, Spevak PJ, Burns JC, et al. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J.* 2000 Feb;139(2 Pt 1):217–23.
38. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):e783–9.
39. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr.* 1986 Jun;108(6):923–7.
40. Mele T, Evans M. Intestinal obstruction as a complication of Kawasaki disease. *J Pediatr Surg.* 1996 Jul;31(7):985–6.
41. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RSM. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr.* 2012 Apr;171(4):657–62.
42. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr.* 2000 Aug;137(2):250–2.
43. Rowe PC, Quinlan A, Luke BK. Value of degenerative change in neutrophils as a diagnostic test for Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 1991 Sep;119(3):370–4.
44. Hara T, Mizuno Y, Ueda K, Akeda H, Aoki T, Honda S, et al. Neutropenia in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 1989 Apr;148(6):580.
45. Cummings C, McCarthy P, van Hoff J, Porter G. Kawasaki disease associated with reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Dec;27(12):1116–8.
46. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation.* 1991 Aug;84(2):625–31.
47. Guzman J, Fung M, Petty RE. Diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic and anti-endothelial cell antibodies in early Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1994 Jun;124(6):917–20.
48. Irazuzta JE, Elbl F, Rees AR. Factor VIII related antigen (von Willebrand's factor) in Kawasaki disease. *Clin Pediatr (Phila).* 1990 Jun;29(6):347–8.

49. Pilaian RK, Singh S. Kawasaki Disease. Period Non-Period Fevers. 2019 Oct 30;45–63.
50. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. Kawasaki disease: current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmun Rev.* 2011 Jul;10(9):544–7.
51. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986 Aug 7;315(6):341–7.
52. Portman MA, Olson A, Soriano B, Dahdah N, Williams R, Kirkpatrick E. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: study design and rationale. *Am Heart J.* 2011 Mar;161(3):494–9.
53. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A, et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine.* 2014 Dec;70(2):156–60.
54. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004 Oct 26;110(17):2747–71.